

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/075905 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/055

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00119

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Marzo de 2002 (14.03.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
BOBEL 246, S.L. [ES/ES]; Carretera Burgos-Portugal km
256, E-37448 Calzada de Don Diego (Salamanca) (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
LOPEZ-BELMONTE PASCUAL, Jesús [ES/ES];
Carretera Burgos-Portugal Km 256, E-37448 Calzada de
Don Diego (Salamanca) (ES). LOPEZ-BELMONTE
PASCUAL, Juan [ES/ES]; Carretera Burgos-Portugal Km
256, E-37448 Calzada de Don Diego (Salamanca) (ES).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Angel; Pons Patentes y
Marcas, S.L., Glorieta de Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid
(ES).

(54) Title: USE OF DERIVATIVES OF 2,4-DISUBSTITUTED PHENOLS AS INHIBITORS OF THE EXPRESSION OF L-SELECTINS AND OF THE ISOFORM THAT IS INDUCIBLE FROM NITRIC OXIDE SYNTHASE

(54) Título: USO DE DERIVADOS DE FENOLES 2,4-DISUBSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA EXPRESION DE L-SELECTINAS Y DE LA ISOFORMA INDUCIBLE DE LA SINTASA DEL OXIDO NITRICO

(57) Abstract: The invention relates to the use of certain derivatives of 2,4-disubstituted phenols in medicine and veterinary medicine. Due to the powerful activity of said derivatives as an inhibitor of the isoform inducible from nitric oxide synthase (iNOS) and as an inhibitor of the expression of the L-selectin adhesion molecule on the surface of the plasma membrane of the leukocytes, they can be used in the preparation of medicaments for the treatment of pathologies induced by the action of the iNOS, by the action of the expression of the L-selectin or by both.

(57) Resumen: La presente invención se refiere al uso en medicina y veterinaria de ciertos derivados de fenoles 2,4-disubstituidos que, debido a una potente actividad como inhibidor de la isoforma inducible de la sintasa del óxido nítrico (iNOS) y como inhibidor de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos, resultan de gran utilidad en la preparación de medicamentos para el tratamiento de indicaciones terapéuticas mediadas por la acción de la L-selectina o por las dos.

WO 03/075905 A1

USO DE DERIVADOS DE FENOLES 2,4-DISUBSTITUIDOS COMO
INHIBIDORES DE LA EXPRESION DE L-SELECTINAS Y DE LA
ISOFORMA INDUCIBLE DE LA SINTASA DEL OXIDO NITRICO

5 La presente invención se refiere al uso en medicina y
veterinaria de ciertos derivados de fenoles 2,4-
disubstituidos que, debido a una potente actividad como
inhibidor de la isoforma inducible de la sintasa del
óxido nítrico (iNOS) y como inhibidor de la expresión
10 de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie
de la membrana plasmática de los leucocitos, resultan
de gran utilidad en la preparación de medicamentos para
el tratamiento de indicaciones terapéuticas mediadas
por la acción de la iNOS, por la acción de la expresión
15 de la L-selectina o por las dos.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La excesiva producción de óxido nítrico (NO) ha sido
20 implicado en la respuesta inmune e inflamatoria. El
papel del NO, como mediador fisiológico o como radical
citotóxico, viene determinado por las condiciones y
cantidad de su síntesis.

25 El NO es de naturaleza gaseosa y es sintetizado a
partir del aminoácido L-arginina gracias a la actuación
de una enzima citosólica denominada sintasa del óxido
nítrico. Esta enzima pertenece a la familia de las
flavoproteínas, tiene cierta homología con las
30 reductasas del citocromo P450 y de ella se han descrito
tres diferentes isoformas: la sintasa del óxido nítrico
endotelial (eNOS), la sintasa del óxido nítrico
neuronal (nNOS) y la sintasa del óxido nítrico
inducible (iNOS). Tanto eNOS como nNOS son expresadas
35 de forma constitutiva, son dependientes de calcio y

calmodulina e insensibles a los efectos de los glucocorticoides, liberan pequeñas cantidades de NO de forma intermitente por periodos cortos, el NO constitutivo actúa como un mecanismo de transducción de
5 señales en múltiples procesos fisiológicos y está involucrado en el mantenimiento del tono vascular.

Las características bioquímicas de las NOS constitutivas son similares, pero se diferencian en su
10 localización y en la función realizada por el NO producido por ellas. La eNOS está localizada preferentemente en las células endoteliales, plaquetas y mesangiales renales, osteoblastos y osteoclastos y está involucrada en la regulación de la homeostasia
15 vascular y la función plaquetaria. La nNOS es de localización nerviosa, tanto central como periférica, y es productora de un NO que actúa como neurotransmisor central y periférico.

20 Por el contrario, la iNOS no es expresada bajo condiciones fisiológicas sino que requiere ser inducida. La iNOS no es calcio dependiente y los estímulos inflamatorios de endotoxinas (como el lipopolisacárido) y ciertas citoquinas (interleucina-1,
25 factor de necrosis tumoral (TNF-alpha) o interferon gamma (INF-gamma)), inducen la formación de iNOS en una variedad de células, incluyendo células epiteliales, macrófagos y neutrófilos. La sintasa del óxido nítrico inducible produce cantidades mucho mayores de NO
30 durante largos periodos de tiempo en comparación con las otras isoformas. El NO sintetizado por la iNOS desarrolla un papel fundamental en la defensa contra agentes externos como la molécula citotóxica y está involucrado en la vasodilatación en los procesos
35 inflamatorios.

Es conocido por los expertos en la materia que grandes cantidades de NO producido por iNOS presenta funciones antimicrobianas (J. Clin. Invest., 1989, 81: 1129-1136) y antitumorales (Science, 1987, 235: 473-476). El NO
5 está involucrado en la eliminación de parásitos, bacterias, células tumorales y virus. La alta concentración de NO sintetizado por iNOS explica los efectos citotóxicos y citostáticos de este enzima. Por lo tanto, el iNOS desempeña un importante papel en la
10 respuesta inmune.

Altas concentraciones de NO debido a una crónica, inapropiada o excesiva expresión de iNOS ha sido implicado en el daño tisular e inflamación,
15 especialmente en ciertas enfermedades autoinmunes. El iNOS encontrado en macrófagos, monocitos, etc., produce cantidades micromolares de NO el cual contribuye al daño tisular de forma local y a la hipertensión sistémica la cual acompaña al shock séptico y otros
20 procesos inflamatorios. Del mismo modo, la interacción del NO con el metabolismo del hierro, tiene como efecto adverso el desarrollo de una enfermedad crónica, debido a la inhibición de la ALA sintasa y al secuestro de hierro que inducen a una inhibición tanto de la
25 síntesis de hem como de la eritropoyesis. También puede ser responsable directo de alguno de los cuadros patológicos de la malaria grave, ya que la hiperproducción de NO que se da en el curso de la malaria grave, alteraría la función sináptica e
30 induciría áreas locales de hipoglucemia y acidosis. Del mismo modo, puede estar involucrado en la inmunodeficiencia asociada a la malaria.

De acuerdo con esto, estados adicionales en los que
35 existe una ventaja de inhibir la producción de NO a

partir de L-arginina, mediante la inhibición de la expresión de la iNOS, incluyen estados autoinmunes y/o inflamatorios articulares y musculoesqueléticos, enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, isquemia cardiovascular, diabetes, hiperalgesia, isquemia cerebral, hipotensión sistémica asociada con el choque séptico y/o tóxico inducido por una amplia variedad de agentes, terapia de citoquinas, como adyuvante para la inmunosupresión a corto plazo en terapia de transplantes, así como trastornos del SNC mediados por NO.

La inflamación es la respuesta de los tejidos vascularizados frente a las agresiones. El principal objetivo de la inflamación es localizar y erradicar la irritación y reparar el tejido circundante. La respuesta inflamatoria implica 3 importantes etapas: dilatación de los capilares para incrementar el flujo sanguíneo, cambios estructurales microvasculares y liberación de proteínas plasmáticas del torrente sanguíneo, y en tercer lugar la trans migración leucocitaria a través del endotelio y acumulación en la zona dañada. En su regulación se encuentran implicados diferentes factores humorales, como las prostaglandinas, aminas vasoactivas, citoquinas, etc., pero en las dos últimas décadas se ha podido constatar que ciertas moléculas de membrana citoplasmática presentes tanto en leucocitos como en células endoteliales desempeñan un papel importante en la regulación de la infiltración leucocitaria de los tejidos inflamados y, por lo tanto, en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inflamatoria.

La cascada de adhesión de leucocitos es una secuencia de eventos de adhesión y activación que finaliza con la

extravasación del leucocito. Al menos 5 pasos parecen ser necesarios para el reclutamiento efectivo de leucocitos: captura, rotación, rotación lenta, adhesión firme y trans migración. El bloqueo de cualquiera de
5 estos pasos puede reducir de forma significativa la acumulación de leucocitos en el tejido.

El reclutamiento de leucocitos a los focos de inflamación está dirigido por una serie de moléculas de
10 adhesión presentes tanto en la superficie de la membrana plasmática de los propios leucocitos, como en las células endoteliales de los capilares y vénulas de tejidos inflamados. Las moléculas de adhesión implicadas en la respuesta inflamatoria pertenecen
15 principalmente a 3 grandes familias: selectinas, integrinas y la superfamilia de inmunoglobulinas.

Señales específicas producidas en respuesta a la herida e infección, controlan la expresión y activación de
20 ciertas moléculas de adhesión. Las interacciones y respuestas entonces iniciadas por la unión de estas moléculas de adhesión a sus receptores/ligandos juegan un papel importante en la mediación de las reacciones inflamatoria e inmune que constituyen una línea de la
25 defensa del cuerpo contra estos ataques.

Los miembros de la familia de selectinas están involucradas en la interacción inicial entre los leucocitos que se encuentran en el torrente sanguíneo,
30 y las células endoteliales activadas en los focos de inflamación. Las selectinas son glicoproteínas caracterizadas por contener una región amino terminal con homología estructural a lectinas calcio dependientes (LC), seguida de otra estructura similar
35 al factor de crecimiento epidérmico (EGF); de 2 a 9

regiones tipo proteína reguladora del complemento (SCR); una zona transmembrana; y una región citoplasmática.

5 La L-selectina se expresa de forma constitutiva en neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B vírgenes y en una subpoblación de células K. Esta molécula de adhesión contribuye en gran medida a la captura de leucocitos durante las primeras etapas de la cascada de
10 adhesión, demostrándose su implicación en dicho reclutamiento de leucocitos a focos de inflamación. Después de la captura, la L-selectina es eliminada de la superficie de los leucocitos, y liberada al medio, en respuesta a diferentes estímulos activadores, como
15 citoquinas, ionóforo de calcio, ésteres de forbol, etc. Este mecanismo de regulación de su expresión es compartido con otras moléculas de adhesión o receptores de citoquinas.

20 La región tipo lectina de la L-selectina participa en el reconocimiento de los ligandos; estos dominios unen la L-selectina a los ligandos mediante una interacción dependiente de calcio de la región amino terminal tipo lectina de la L-selectina con carbohidratos complejos
25 (sialilados, sulfatados y/o fucosilados) presentes en diferentes glicoproteínas de las células endoteliales.

Las células NK son linfocitos del sistema inmune innato que reconocen e inducen la lisis de una variedad de
30 células, incluyendo células infectadas por virus, células tumorales, y células alogénicas sin sensibilización previa. Además, las células NK elaboran una variedad de citoquinas como interferon-gamma, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha), IL-1 β , IL-
35 10 y también producen quimioquinas como RANTES,

proteína inflamatoria del macrófago 1α y proteína inflamatoria del macrófago 1β , las cuales están involucradas en la eliminación de patógenos intracelulares in vivo, así como en la generación de
5 respuesta inmune antígeno-específica.

La diferenciación de las células NK está acompañada por la expresión en la superficie celular de una glicoproteína (PEN5), la cual es una modificación
10 post-translacional del ligando de la selectina P (PSGL-1). El epítipo PEN5 crea sobre PSGL-1 un único sitio de unión para la L-selectina. La selectividad de la expresión de PEN5 en las células NK, y su ausencia en linfocitos T y B antígeno-específicos, sugiere que las
15 específicas funciones de las células NK dependen de la adquisición de este ligando para L-selectina. Por lo tanto, el control de interacciones de las células NK vía PEN5 puede tener importantes implicaciones para la inducción y mantenimiento de la inmunidad a
20 enfermedades tumorales e infecciosas, así como amplificando la respuesta inmune a un estímulo inflamatorio.

La presente invención proporciona un grupo de productos
25 derivados de fenoles 2,4-disustituidos, conocidos químicamente en la literatura. De estos fenoles 2,4-disustituidos nunca se había descrito antes su actividad inhibitoria de la isoforma inducible de la sintasa del óxido nítrico, ni de su capacidad de
30 inhibición de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos.

La patente ES2087019 menciona la actividad inhibitoria
35 de la 5-lipoxigenasa (5-LO) de los productos incluidos

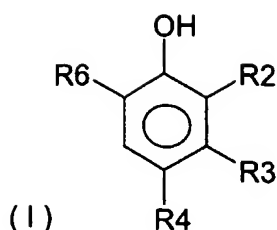
en la presente invención, pero en ningún momento se menciona la posibilidad de que dichos productos puedan presentar actividad inhibitoria de la isoforma inducible de la sintasa del óxido nítrico, ni de su
5 capacidad de inhibición de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos.

En la solicitud de patente EP147892 se menciona cierta
10 actividad analgésica y antiinflamatoria de un producto incluido en la presente invención, pero dicha actividad analgésica y antiinflamatoria podría deberse a alguna actividad inhibitoria de la cicloxigenasa, puesto que los ensayos comparativos descritos se realizaron frente
15 a típicos inhibidores de dicho enzima.

Por lo tanto, nada en el conocimiento técnico general, enseña o hace obvio que los productos incluidos entre los derivados de la presente invención, puedan
20 presentar actividad inhibitoria de la isoforma inducible de la sintasa del óxido nítrico, ni de su capacidad de inhibición de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos, enseñanza ésta que es
25 parte integrante de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Es objeto de la presente invención el uso de un
30 derivado de fenol 2,4-disustituido de fórmula (I),



10 donde:

R2 es (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, Cl, Br o I;

R3 es H, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, (C₁-C₄)-
15 alcoxilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo, OH, SH, NH₂ o amino
mono- o disustituido por (C₁-C₃)-alquilo;

R4 es (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, F, Cl, Br, I,
carboxilo, (C₁-C₄)-alcoxicarboxilo, ciano, nitro o
fenilo; y

20

R6 es H, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, Cl, Br o
I;

25 o de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables
de dicho derivado, en la preparación de un medicamento
inhibidor de la isoforma inducible de la sintasa del
óxido nítrico e inhibidor de la expresión de la
molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la
membrana plasmática de los leucocitos.

30

Son preferidos aquéllos en los que: R2 es (C₁-C₄)-
alquilo, CF₃, Cl, Br o I; R3 es H, (C₁-C₄)-alquilo, CF₃,
F, Cl, Br, fenilo, OH, SH, NH₂ o dimetilamino; R4 es
(C₁-C₄)-alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo, ciano,
35 nitro o fenilo; y R6 es H, (C₁-C₄)-alquilo, CF₃, Cl, Br
o I.

En una realización particular de la presente invención, R2 es I; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I. Siendo preferidos aquéllos en los que: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I. Aún se prefiere más aquellos en los que: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I. Todavía se prefiere más aquél en el que R4 y R6 son I.

En otra realización particular de la presente invención, se usa un derivado de fenol 2,4-disustituido de fórmula (I) donde: R2 es CF₃ o Br; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I. De entre estos, se prefiere usar aquéllos en los que: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I. Y todavía se prefiere más aquellos en los que: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I.

En otra realización particular de la presente invención, se usa un derivado de fenol 2,4-disustituido de fórmula (I) donde: R2 es isopropilo o terbutilo; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I,

carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I. De entre los anteriores se prefiere usar aquéllos en los que: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es
5 isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I. Y todavía se prefiere usar más aquél los en los que: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I.

10 En particular, son especialmente útiles los productos de la Tabla 1 adjunta, donde se indican los códigos internos (códigos de la compañía), los nombres químicos y los número de registro (RN = registry number) de Chemical Abstracts Service (CAS) o mediante la mención
15 del volumen y número de abstracts donde se han publicado en la revista Chemical Abstracts (CA) o el número de patente donde se describen por primera vez, de algunos de los derivados de fenoles 2,4-disustituidos de fórmula (I) que han sido preparados a
20 modo de ejemplo.

25

30

35

Tabla 1

Derivados de fenoles 2,4-disustituidos

5	Cód. Int.	Nombre químico	RN/Ref.CA/Pat.
	Bobel-1	4-fluoro-2-yodofenol	[2713-29-3]
	Bobel-2	4-terbutil-2-yodofenol	[38941-98-9]
	Bobel-3	2-terbutil-4-yodofenol	[60803-25-0]
10	Bobel-4	2,6-diisopropil-4-yodofenol	ES2087019
	Bobel-5	2,4-diyodofenol	CA 24:5289
	Bobel-6	2-metil-4,6-diyodofenol	[4186-52-1]
	Bobel-7	2-etil-4,6-diyodofenol	ES2087019
	Bobel-8	2-isopropil-4,6-diyodofenol	[127502-66-3]
15	Bobel-9	2-terbutil-4,6-diyodofenol	[60803-26-1]
	Bobel-10	2-cloro-4,6-diyodofenol	[15459-49-1]
	Bobel-11	2-bromo-4,6-diyodofenol	[89466-01-3]
	Bobel-12	2-trifluorometil-4,6-diyodofenol	[61494-84-6]
	Bobel-13	4-metil-2,6-diyodofenol	[2432-18-0]
20	Bobel-14	4-isopropil-2,6-diyodofenol	[2432-19-1]
	Bobel-15	4-terbutil-2,6-diyodofenol	[75908-75-7]
	Bobel-16	4-fenil-2,6-diyodofenol	CA 55:5845d
	Bobel-17	4-fluoro-2,6-diyodofenol	[392-72-3]
	Bobel-18	4-cloro-2,6-diyodofenol	[15459-50-4]
25	Bobel-19	4-bromo-2,6-diyodofenol	[15459-51-5]
	Bobel-20	4-trifluorometil-2,6-diyodofenol	ES2087019
	Bobel-21	3-trifluorometil-2,6-diyodofenol	ES2087019
	Bobel-22	4-nitro-2,6-diyodofenol	[305-85-1]
30	Bobel-23	3-terbutil-2,4-diyodofenol	ES2087019
	Bobel-24	2,4,6-triyodofenol	[609-23-4]
	Bobel-25	3-metil-2,4,6-triyodofenol	[2109-12-8]

Tabla 1 (Continuación)

	Cód. Int.	Nombre químico	RN/Ref.CA/Pat
5	Bobel-26	3-etil-2,4,6-triyodofenol	[124311-20-2]
	Bobel-27	3-isopropil-2,4,6-triyodofenol	ES2087019
	Bobel-28	3-fenil-2,4,6-triyodofenol	[91353-81-0]
	Bobel-29	3-fluoro-2,4,6-triyodofenol	[444-07-5]
	Bobel-30	3-cloro-2,4,6-triyodofenol	[89465-75-8]
10	Bobel-31	3-bromo-2,4,6-triyodofenol	[124311-19-9]
	Bobel-32	3-trifluorometil-2,4,6-triyodofenol	ES2087019
	Bobel-33	3-hidroxil-2,4,6-triyodofenol	[19403-92-0]
	Bobel-34	4-hidroxil-3,5-diyodobenzonitrilo	[1689-83-4]
15	Bobel-35	2,4,6-triterbutilfenol	[732-26-3]
	Bobel-36	ácido 4-hidroxil-3,5-diyodobenzoico	[618-76-8]

Algunos de los productos de fórmula (I) presentan
 20 estereoisómeros. El uso de éstos isómeros, por separado
 o mezclados, como inhibidores de la isoforma inducible
 de la sintasa del óxido nítrico e inhibidores de la
 expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la
 superficie de la membrana plasmática de los leucocitos,
 25 también es objeto de la presente invención.

Como inhibidores de la isoforma inducible de la sintasa
 del óxido nítrico e inhibidores de la expresión de la
 molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la
 30 membrana plasmática de los leucocitos, los productos de
 fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente
 aceptables, son útiles en la preparación de
 medicamentos para el tratamiento de enfermedades
 mediadas por la acción de la isoforma inducible de
 35 lasintasa del óxido nítrico, por la acción de la

expresión de la L-selectina o por las dos, con las preferencias señaladas anteriormente.

Los derivados de fenoles 2,4-disustituidos o sus
5 sales farmacéuticamente aceptables, cuyo uso es objeto de la presente invención, convenientemente asociados a aditivos o excipientes conocidos, pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica, en forma de inyectables, comprimidos, grageas, jarabes, lociones,
10 champús, pomadas, supositorios, colirios, etc.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra mediante los
15 siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1. Efecto sobre la actividad de la sintasa del óxido nítrico (NOS) en un modelo de colitis ulcerosa inducida por TNB en rata.

20

Mediante el presente ejemplo se pretendió demostrar la posible actividad inhibitoria del BOBEL-24 sobre la sintasa del óxido nítrico en un modelo de colitis ulcerosa inducida por ácido sulfónico de
25 trinitrobenzeno (TNB) en la rata.

Se emplearon ratas Wistar macho, las cuales fueron anestesiadas y se les indujo una inflamación crónica del colon mediante la aplicación de una única dosis
30 intracolónica de ácido sulfónico de trinitrobenzeno (TNB, 80mg kg⁻¹, disuelto en etanol 30% y administrado en un volumen de 1ml kg⁻¹).

A los animales se les administraron diferentes drogas antiinflamatorias, 24 horas tras la administración de
35 TNB. Las drogas antiinflamatorias que se emplearon

fueron: prednisolona (0.5mg kg^{-1}), L-NAME (30mg kg^{-1}) y 2,4,6-triyodofenol (BOBEL-24, $1-25\text{mg kg}^{-1}$), administrándose oralmente durante 3 días consecutivos.

5 La medición de la actividad de la sintasa del óxido nítrico en el tejido colónico se llevó a cabo mediante el ensayo de la citrulina, en el que se mide la conversión de L-[^{14}C]-argenina monohidroclorehidrata a [^{14}C]-citrulina, según el método descrito por Knowles
10 et al. (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, v.172, 1042-1048).

Se obtuvieron muestras de tejido colónico a las 24 horas tras la administración de TNB y a los 2, 3 y 4
15 días tras la administración de TNB. Estos tejidos se homogeneizaron en una solución tampón con HEPES, sucrosa, DL-ditioneitol, leupeptina, inhibidor de tripsina de soja y aprotinina. Tras centrifugar los homogenizados, se añadió una muestra del sobrenadante a
20 un tubo que contenía $100\mu\text{l}$ de solución tampón de incubación precalentado a 37°C que a su vez contenía fosfato de potasio, L-valina, NADPH, MgCl_2 y CaCl_2 , L-argenina y L-[^{14}C]-monohidroclorehidrata y fue incubado durante 10min a 37°C . La reacción se terminó mediante
25 la adición de $500\mu\text{l}$ de una mezcla de H_2O : Dowex-AG50W. La mezcla de resina y solución incubada de la muestra se dispersó y se diluyó mediante la adición de $860\mu\text{l}$ de agua destilada. Tras la precipitación de la resina se sustrayeron $975\mu\text{l}$ de sobrenadante para contar en un
30 contador líquido de centelleo (2ml de líquido EcoScint H; Packard).

En la Figura 1 se muestra el efecto del tratamiento con BOBEL-24, prednisolona y L-NAME una vez al día durante
35 un periodo de 3 días, sobre el daño colónico inducido

tras una sola inyección de ácido sulfónico de trinitrobenzeno (TNB; 80 mg kg⁻¹ administrado en el día 0), los resultados muestran la puntuación del daño en función del tiempo transcurrido tras la administración de TNB. Encontramos que BOBEL-24 inhibió el daño inducido por TNB en un 46±14% a los tres días tras la administración de TNB en dosis de 10mg kg⁻¹, mientras que prednisolona y L-NAME no tuvieron ningún efecto significativo sobre el daño inducido por TNB en ninguno de los tiempos estudiados.

La formación de L-citrulina que se puede inhibir mediante la incubación in vitro con L-NMMA se toma como índice de actividad de NOS, expresada como nmol min⁻¹g⁻¹ de tejido. Mediante incubación con EGTA, se determinó la dependencia de la actividad enzimática de la presencia de calcio, siendo la actividad que depende de la presencia del calcio bajo condiciones de control la considerada como NOS constitutiva (cNOS), mientras que la que no es inhibida por EGTA se toma como la forma inducible e independiente del calcio de NOS (iNOS).

En la figura 2 se puede observar el efecto del tratamiento con BOBEL-24 sobre la inhibición en el incremento en la actividad total de NOS. Encontrándose una inhibición del 68±7% de la actividad de NOS.

En la figura 3 se puede observar el efecto que el tratamiento con BOBEL-24 produjo sobre la actividad de NOS independiente del calcio (iNOS), la cual se pudo observar a los 2 y 4 días tras la administración de TNB. La inhibición de la actividad de iNOS fue de un 82±11% y de un 45±14% a los 2 y 4 días tras la administración de TNB respectivamente.

Ejemplo 2. Estudio del efecto sobre la actividad de los leucocitos polimorfonucleares in vivo en la rata mediante microscopía intravital.

- 5 El objetivo del estudio era determinar si la sustancia BOBEL-24, posee algún efecto sobre la actividad (velocidad de "rolling", adherencia) de los leucocitos polimorfonucleares activados in vivo en la rata, utilizando la circulación mesentérica como modelo y la
10 técnica de microscopía intravital.

Tras la inducción de anestesia general con pentotal sódico (60mg kg^{-1} , i.p.), se procedió a la exteriorización de un segmento de la porción ileo-cecal
15 del mesenterio para su observación en el microscopio intravital. El resto del intestino que queda expuesto tras esta operación es cubierto con una gasa mojada en solución fisiológica para prevenir la evaporación.

- 20 Una vez transcurrido un periodo de 30 minutos de estabilización tras la preparación del mesenterio, se seleccionaron vénulas mesentéricas sin ramificaciones de $25\text{-}40\mu\text{m}$ de diámetro, y sus arteriolas asociadas ($15\text{-}25\mu\text{m}$) para su estudio.

25 La activación de los leucocitos polimorfonucleares se realizó mediante la administración de una dosis de 3mg kg^{-1} i.v. de endotoxina (LPS E. Coli 0.111:B4) a los animales una vez han sido anestesiados y preparados
30 para la observación intravital. Para determinar el efecto de las sustancias de ensayo y referencia sobre la activación de los leucocitos, éstas se administraron oralmente como un pre-tratamiento 1h antes de la administración de la endotoxina.

35

La administración de la endotoxina resultó en un incremento en el número de neutrófilos adherentes determinado en una sección de 100µm de vénula a lo largo de un periodo de observación de 1 hora.

5

La administración de una dosis intravenosa de endotoxina resultó en una reducción de la velocidad del "rolling" de los neutrófilos en las vénulas post-capilares del mesenterio de la rata.

10

La administración oral de 3 dosis crecientes de 2,4,6-triyodofenol (BOBEL-24), 1 hora antes de la administración de endotoxina resultó en una reducción, relacionada con la dosis administrada, en el aumento de la adherencia de neutrófilos inducido por la endotoxina en las vénulas post-capilares del mesenterio de la rata (ver Figura 4).

15

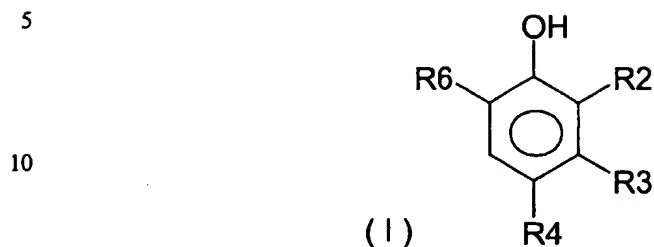
Del mismo modo, el pre-tratamiento con BOBEL-24 también resultó en una inhibición de la reducción del "rolling" de los neutrófilos inducida por la endotoxina, observándose un incremento en la velocidad de "rolling" que está relacionado con la dosis de BOBEL-24 administrada (ver Figura 5).

20

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de fenol 2,4-disustituido de fórmula (I),



15 caracterizado porque:

R2 es (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, Cl, Br o I;

20 R3 es H, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo, OH, SH, NH₂ o amino mono- o disustituido por (C₁-C₃)-alquilo;

25 R4 es (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo, (C₁-C₄)-alcoxycarboxilo, ciano, nitro o fenilo; y

R6 es H, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-acilo, CF₃, Cl, Br o I;

30

o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho derivado, en la preparación de un medicamento inhibidor de la isoforma inducible de lasintasa del óxido nítrico e inhibidor de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos.

35

2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque en el derivado de fenol 2,4-disustituido: R2 es (C₁-C₄)-alquilo, CF₃, Cl, Br o I; R3 es H, (C₁-C₄)-alquilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo, OH, SH, NH₂ o dimetilamino; R4 es (C₁-C₄)-alquilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo, ciano, nitro o fenilo; y R6 es H, (C₁-C₄)-alquilo, CF₃, Cl, Br o I.
3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque en el derivado de fenol 2,4-disustituido: R2 es I; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I.
4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I.
5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado porque: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I.
6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado porque: R4 y R6 son I.
7. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque en el derivado de fenol 2,4-disustituido: R2 es CF₃ o Br; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H,

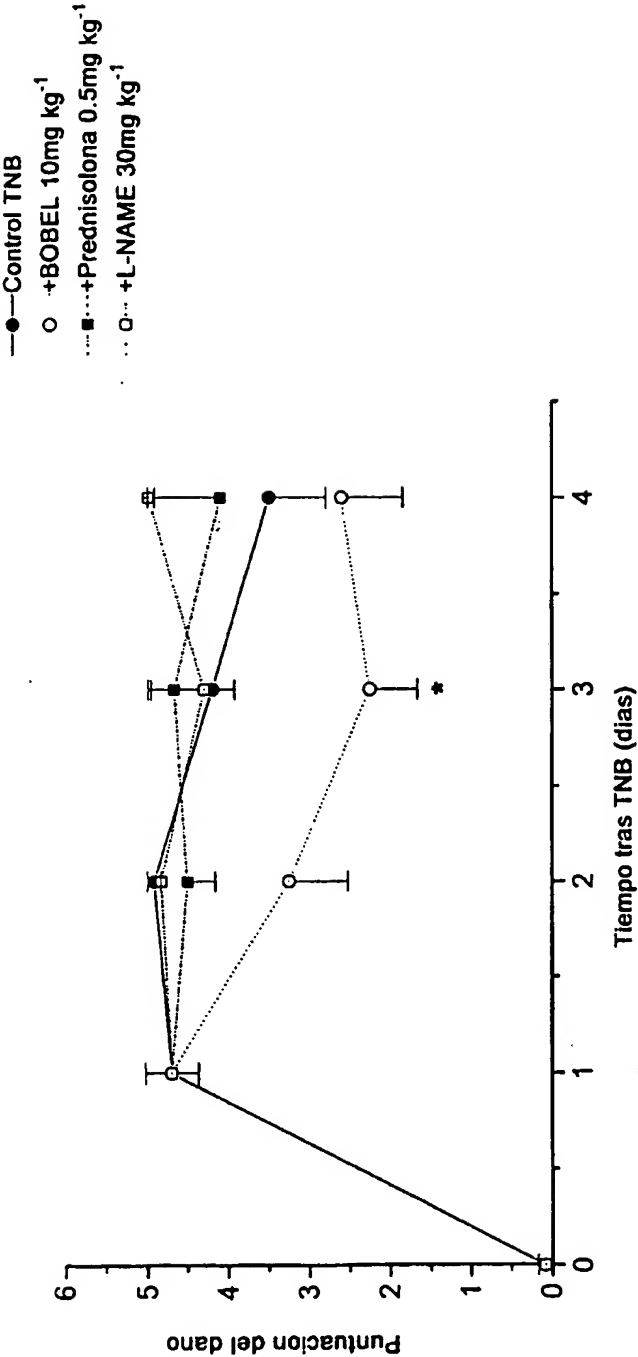
isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I.

8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I.
9. Uso según la reivindicación 8, caracterizado porque: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I.
10. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque en el derivado de fenol 2,4-disustituido: R2 es isopropilo o terbutilo; R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, fenilo o OH; R4 es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, F, Cl, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o I.
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque: R3 es H, metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, CF₃, Cl, Br o fenilo; R4 es isopropilo, terbutilo, CF₃, Br, I, carboxilo o fenilo; y R6 es H, isopropilo, terbutilo, CF₃ o I.
12. Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque: R3 es H; R4 es terbutilo, CF₃, I o fenilo; y R6 es terbutilo, CF₃ o I.
13. Uso de un derivado de fenol 2,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por

la acción de la isoforma inducible de la sintasa del óxido nítrico.

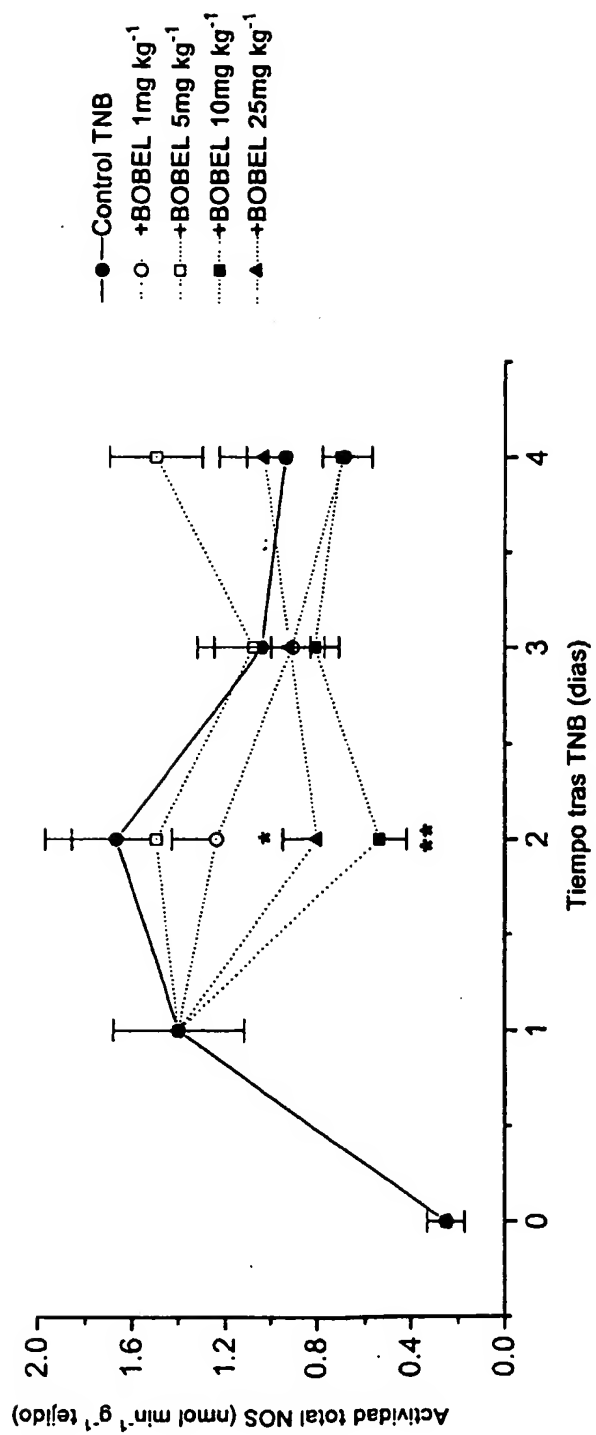
- 5 14. Uso de un derivado de fenol 2,4-disustituido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la acción de la expresión de la L-selectina.
- 10 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 13 a 14, caracterizado porque la enfermedad pertenece al grupo de estados autoinmunes y/o inflamatorios articulares y
- 15 musculoesqueléticos, enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, isquemia cardiovascular, diabetes, hiperalgesia, isquemia cerebral, hipotensión sistémica asociada con el
- 20 choque séptico y/o tóxico inducido por una amplia variedad de agentes, inmunosupresión a corto plazo en terapia de transplantes, trastornos del SNC, enfermedades tumorales e infecciosas.

Figura 1.



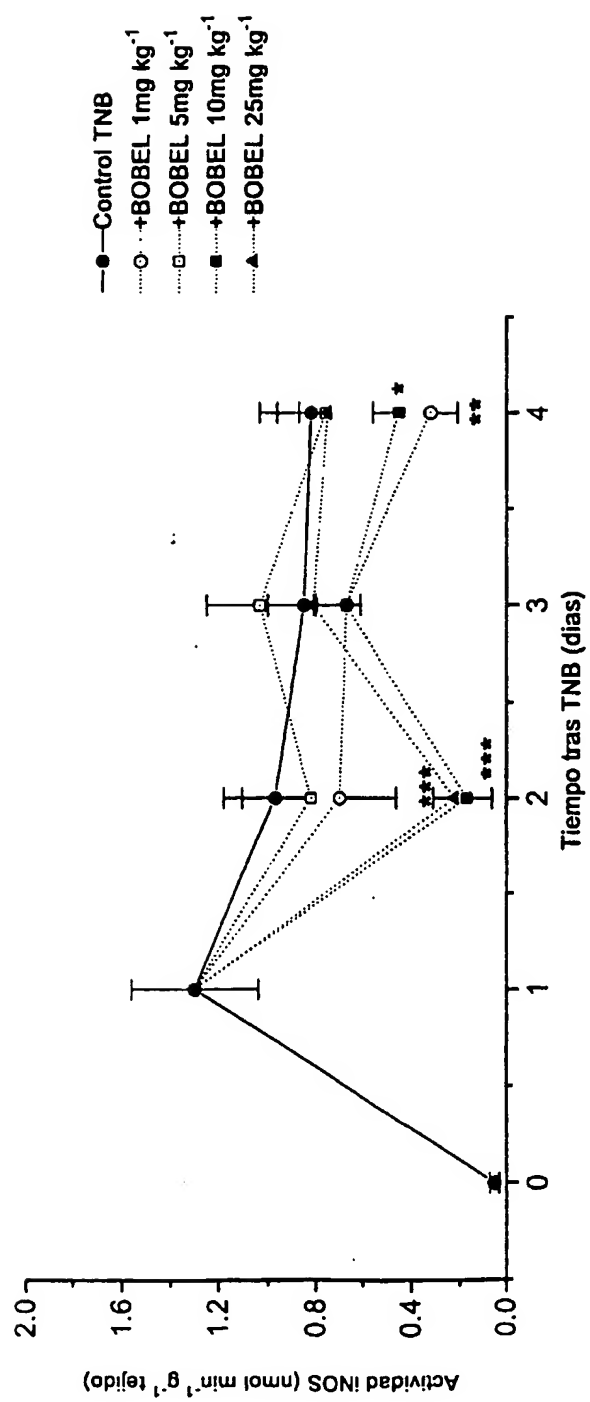
2/5

Figura 2.



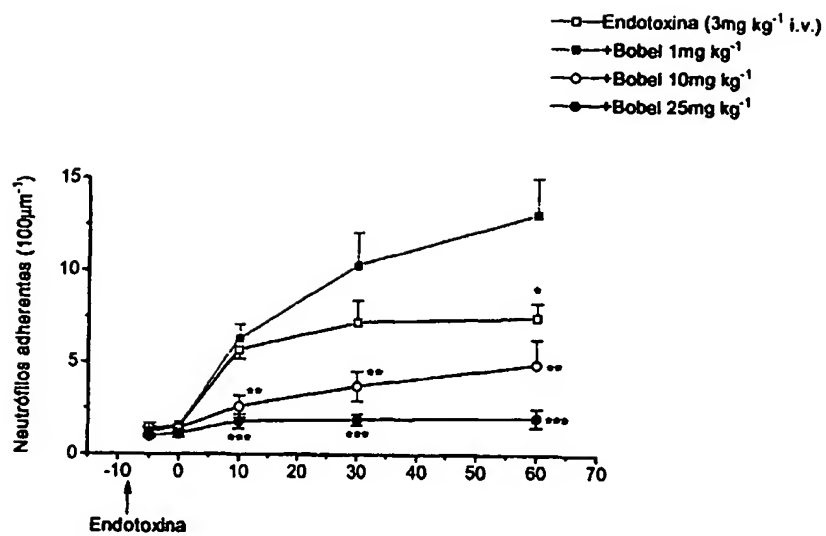
3/5

Figura 3.



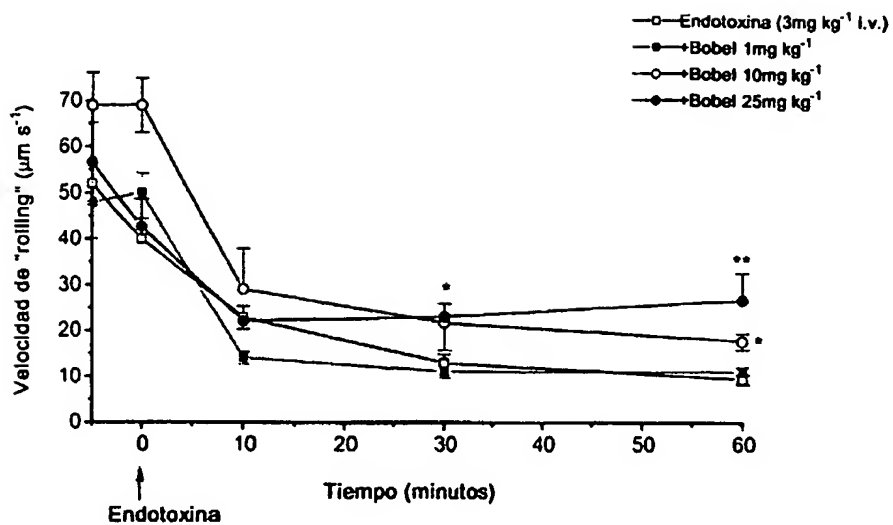
4/5

Figura 4.



5/5

Figura 5.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES.02/00119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC ⁷ A6K 31/055

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC ⁷ A61K.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, MEDLINE, WPI, REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9630012 A (DEFEUDIS, F.) 03.10.1996, page 8, line 24-26, page 13, line 26-34, example 6, claim 1-4	1,2,10,13,15
A	ES 2087019 A (BOBEL 246 S.L.) 01.07.1996, the whole document	1,13,15
A	EP 147892 A (BISLAK S.A.) 10.07.1985, the whole document	1,13,15
A	LEE, C.S. et al: "Inhibition of expression of P-selectine by antioxidant in cholesterol-fed rats. J.Korean. Med.Sci. 1999, volume 14 n°1, pages 8-14, page 8, page 9, column 1, lines 1-7	1-12,14,15
A	XIA, L. et al: A proteasome inhibitor, an antioxidant, or a salicylate, but not a glucocorticoid blocks constitutive and cytokine-inducible expression of P-selectine in human endothelial cells. Blood, 1998, volume 91, n° 5, pages 1625-1632, page 1625.	1-12,14,15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 january 2003 (08.01.03)

Date of mailing of the international search report

10 MAR 2003 10.03.03

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00119

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THERIAULT, A et al: Tocotrienol is the most effective vitamin E for reducing endothelial expression of adhesion molecules and adhesion to monocytes. Atherosclerosis. january 2002, volume 160, pages 21-30, page 21, page 22, column 1, page 24, apartado 3-3	1-12,14,15
A	WO 9425047 A (GENENTECH, INC).10.11.1994, the abstract	1-12,14,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00119

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: Claims 1-12 (in part), 13, 15, related to the use of 1,4-disubstituted phenol derivatives for preparing a medicament that inhibits the inducible nitric oxide synthase isoform.

Invention 2: Claims 1-12 (in part), 14, 15, related to the use of 1,3-disubstituted phenol derivatives for preparing a medicament that inhibits the expression of the adhesion molecule L-selectine to the surface of the plasma membrane of leukocytes.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630012 A	03.10.1996	AU 5317296 A	16.10.1996
ES 2087019 A	01.07.1996	AT 210974 T	15.01.2002
		AU 706305 B	10.06.1999
		AU 1666295 A	29.08.1995
		BR 9505842 A	13.02.1996
		CA 2160161 A	17.08.1995
		DE 69524709 T,D	31.01.2002
		EP 707849 A	24.04.1996
		ES 2171532 T	16.09.2002
		JP 8511561 T	03.12.1996
		NZ 279509 A	29.09.1999
		US 5985937 A	16.11.1999
		WO 9521610 A	17.08.1995
EP 147892 A	10.07.1985	AU 3657684 A	20.06.1985
		AU 576340 B	25.08.1988
		CA 1238859 A	05.07.1988
		DK 602284 A	17.06.1985
		ES 8602575 A	16.03.1986
		ES 8507448 A	16.12.1985
		JP 60156628 A	16.08.1985
		NZ 210567 A	28.07.1988
		US 4727090 A	23.02.1988
		US 4727089 A	23.02.1988
		US 4677124 A	30.06.1987
WO 9425047 A	10.11.1994	AT 204478 E	15.09.2001
		AU 66274194 A	21.11.1994
		AU 678469 B	29.05.1997
		CA 2159330 A	10.11.1994
		DE 69428041 T	28.03.2002
		EP 697880 A,B	28.02.1996
		IL 109452 A	31.07.1994
		JP 8509720 T	15.10.1996
		ZA 9402956 A	30.10.1995

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 02/00119

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A6K 31/055

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ A61K.

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, MEDLINE, WPI, REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9630012 A (DEFUDIS, F.) 03.10.1996, página 8, línea 24-26, página 13, línea 26-34, ejemplo 6, reivindicación 1-4.	1,2,10,13,15
A	ES 2087019 A (BOBEL 246 S.L.) 01.07.1996, todo el documento.	1,13,15
A	EP 147892 A (BISLAK S.A.) 10.07.1985, todo el documento.	1,13,15
A	LEE, C.S. et al: "Inhibition of expression of P-selectine by antioxidant in cholesterol-fed rats. J.Korean. Med.Sci, 1999, volumen 14 n°1, páginas 8-14, página 8, página 9, columna 1, líneas 1-7.	1-12,14,15
A	XIA, L. et al: A proteasome inhibitor, an antioxidant, or a salicylate, but not a glucocorticoid blocks constitutive and cytokine-inducible expression of P-selectine in human endothelial cells. Blood, 1998, volumen 91, n° 5, páginas 1625-1632, página 1625.	1-12,14,15

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 8 Enero 2003 (08.01.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
10 MAR 2003 10.03.03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado
Hortensia Aylagas
n° de teléfono + 34 91 34955

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 02/00119

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	THERIAULT, A et al: Tocotrienol is the most effective vitamin E for reducing endothelial expression of adhesion molecules and adhesion to monocytes. Atherosclerosis, Enero 2002, volumen 160, páginas 21-30, página 21, página 22, columna 1, página 24, apartado 3-3.	1-12,14,15
A	WO 9425047 A (GENENTECH, INC).10.11.1994, resumen.	1-12,14,15

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 02/00119

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones n°:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☐ Las reivindicaciones n°:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

*Invención 1: Reivindicaciones 1-12 (en parte), 13, 15, relativas al uso de los derivados de fenol 1,4 disubstituidos en la preparación de un medicamento inhibidor de la isoforma inducible de la sintasa de óxido nítrico.

*Invención 2: Reivindicaciones 1-12 (en parte), 14, 15, relativas al uso de los derivados de fenol 1,4 disubstituidos en la preparación de un medicamento inhibidor de la expresión de la molécula de adhesión L-selectina en la superficie de la membrana plasmática de los leucocitos.

1. ☒ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°:

Indicación en cuanto a la reserva ☒ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n.º

PCT/ES/02/00119

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9630012 A	03.10.1996	AU 5317296 A	16.10.1996
ES 2087019 A	01.07.1996	AT 210974 T	15.01.2002
		AU 706305 B	10.06.1999
		AU 1666295 A	29.08.1995
		BR 9505842 A	13.02.1996
		CA 2160161 A	17.08.1995
		DE 69524709 T,D	31.01.2002
		EP 707849 A	24.04.1996
		ES 2171532 T	16.09.2002
		JP 8511561 T	03.12.1996
		NZ 279509 A	29.09.1999
		US 5985937 A	16.11.1999
		WO 9521610 A	17.08.1995
EP 147892 A	10.07.1985	AU 3657684 A	20.06.1985
		AU 576340 B	25.08.1988
		CA 1238859 A	05.07.1988
		DK 602284 A	17.06.1985
		ES 8602575 A	16.03.1986
		ES 8507448 A	16.12.1985
		JP 60156628 A	16.08.1985
		NZ 210567 A	28.07.1988
		US 4727090 A	23.02.1988
		US 4727089 A	23.02.1988
		US 4677124 A	30.06.1987
WO 9425047 A	10.11.1994	AT 204478 E	15.09.2001
		AU 66274194 A	21.11.1994
		AU 678469 B	29.05.1997
		CA 2159330 A	10.11.1994
		DE 69428041 T	28.03.2002
		EP 697880 A,B	28.02.1996
		IL 109452 A	31.07.1994
		JP 8509720 T	15.10.1996
		ZA 9402956 A	30.10.1995